

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許出願公告番号
特公平6-47531

(24)(44)公告日 平成6年(1994)6月22日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 31/165	ABQ	9283-4C		
9/16	K	7329-4C		
	R	7329-4C		

発明の数1(全 4 頁)

(21)出願番号	特願昭61-24534	(71)出願人	999999999 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号
(22)出願日	昭和61年(1986)2月6日	(72)発明者	孕石 愛雄 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内
(65)公開番号	特開昭62-181214	(72)発明者	菱田 純 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内
(43)公開日	昭和62年(1987)8月8日	審査官	大宅 郁治

(54)【発明の名称】 徐放性粒状物の製造法

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】低融点物質を核として造粒された塩酸プロカインアミドの粒状物に、該低融点物質の融点以上に温度を保持させながらタルクを付着させて造粒することを特徴とする塩酸プロカインアミドの徐放性粒状物の製造法

【発明の詳細な説明】

本発明は、塩酸プロカインアミドの徐放性粒状物を造粒するに際し、低融点物質を核として造粒された塩酸プロカインアミドの粒状物に、該低融点物質の融点以上に温度を保持させながらタルクを付着させて造粒することを特徴とする塩酸プロカインアミドの徐放性粒状物の製造法に関する。

<従来技術の説明>

塩酸プロカインアミド(以下、PAと称す)は、優れた

2

不整脈の治療薬として広く繁用されている。しかしながらPAは、その投薬管理が非常に困難な薬物であることが古くから指摘されてきた。その原因としては、PAの有効血中濃度範囲が極めて狭く、更に、有効血中濃度領域に比し副作用領域が非常に接近しているためであることがあげられる。又、PAは生物学的半減期が極めて短く、経口投与の場合、一定の血中濃度域を維持するためには3〜4時間間隔の投薬が必要となる。従って患者は非常に煩雑な服用を余儀なくされ、飲み忘れあるいは誤用などを招きやすい。このような頻回投与による患者への負担を軽減し、誤用を避けるためにPAの徐放性製剤及びその簡便かつ効率のよい製造法の開発が望まれていた。

そこでワックスあるいは高分子を利用し、PAとのマトリックスを形成させることにより徐放錠とする方法が開

発され、諸外国では既に市場に提供されている。しかし徐放錠の場合、投与回数が減る反面、一回の服用量が必然的に多くなる。このため錠剤も非常に大きくなり、服用に際して患者にかなりの負担をかけることになる。

又、患者が徐放錠をかみ砕いて服用してしまうケースがしばしば指摘されており、この場合、内容薬物は一度にその大半を放出するため、持続的な作用が失われるばかりでなく、前述したように通常より薬物が多く処方されているため、副作用領域に達する危険性もはらんでいる。P Aでは特に溶解性が高いためこのような危険性は更に高まることが予想される。又、錠剤では、効果的な治療を施すためのきめ細かな投与量調節は極めて困難である。

このような背景からP Aの徐放性顆粒が望まれていたが、P Aは水に極めて溶けやすく吸湿性が高いのでその製造は非常に困難であった。

<発明が解決しようとする問題点>

本発明者等は、かかる事情に鑑み、P Aの徐放性顆粒を簡便、且つ効率よく製造する方法を開発すべく鋭意検討した結果、本発明を完成した。

<発明の構成>

本発明は、P Aの徐放性粒状物を造粒するに際し、低融点物質を核として造粒されたP Aの粒状物に、低融点物質の融点以上に温度を保持させながらタルクを付着させて造粒することを特徴とするP Aの徐放性粒状物の製造法に関する。

本発明において、粉粒状の低融点物質を核として造粒されたP Aの粒状物（以下、P A素顆粒と称す）とは、特開昭58-214333号（以下、引例と称す）に開示された方法により製造された粒状物、即ちP Aの粉体、好ましくは $100\mu\text{m}$ 以下のものと粉粒状の低融点物質の混合物を流動下加熱し、低融点物質の溶融過程で、P Aの粉体を低融点物質に付着させて得られる粒状物を意味し、その大きさは一般に9～32メッシュのものが使用される。また、P A素顆粒は効率よく被膜を施すために球状であることが望ましいが、引例の造粒方法によれば核となる低融点物質を予め球状にしておけば球状のものを製造することができる。

低融点物質としては、その融点が $30\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好適には $50\sim 80^{\circ}\text{C}$ であればいかなるものでもよく例えば、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス、セレシン等の炭化水素類、硬化油、木ロウ、カカオ脂等の油脂類、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸等の脂肪酸類、セタノール、ステアリアルアルコール等の高級アルコール類、マクロゴール6000、マクロゴール4000、バチルアルコール等の多価アルコール類、カルナウバロウ、ミツロウ等のロウ類、パルミチン酸ヘキサデシル、ステアリン酸オクタデシル等のエステル類、ソルビタンモノステアレート、グリセリンモノステアレート、アセチル化グリセリンモノステアレート、プルロニックF68等の界面活

性剤類もしくはこれらの混合物等があげられる。また、比較的高い融点を有する物質でも二種以上を混合することにより見掛けの融点降下を起し融点を $30\sim 100^{\circ}\text{C}$ にしたものの低融点物質として利用できる。

用いられる低融点物質の大きさは20～40メッシュのものが好ましく、又、該物質は本発明のP Aの粒状物中通常5～50%（w/w）、好ましくは20～40%（w/w）配合される。

10 本発明のP Aの粒状物を製造するには以下のようにすればよい。即ち、P A素顆粒及びタルクを回転混合機あるいは糖衣パンに入れ、用いた低融点物質の融点以上の温度に保持させながら転動させ、低融点物質の溶融過程でP A素顆粒にタルクを付着させたのち、これを冷却することにより目的とするP Aの徐放性粒状物を得ることができる。転動速度は一般に1分間あたり30～40回転であり、転動時間は通常10～20分間である。

タルクはP A素顆粒1重量部に対し、好ましくは0.05～0.7重量部使用され、その大きさは一般に $20\mu\text{m}$ 以下である。

20 P A素顆粒にタルクを付着させる際に軽質無水ケイ酸を添加して加温及び転動を行うとP Aの溶出をコントロール可能な徐放性粒状物を製することができ、又、メタアクリル酸アクリル酸コポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース等の腸溶性コーティング基剤、エチルセルロース、メタアクリル酸エチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー等の水不溶性高分子等を添加して加温及び転動を行うと一層スムーズにタルクを付着させることができ、かつ製される徐放性粒状物の被膜は一層ち密のものとなる。これらの軽質無水ケイ酸はP A素顆粒1重量部に対し通常0.005～0.03重量部使用され、腸溶性コーティング基剤及び水不溶性高分子はP A素顆粒1重量部に対し通常0.1～0.2重量部使用される。これらの添加物質は混合して添加することも可能であり、その大きさは一般に $20\mu\text{m}$ 以下である。

30 このようにして得られた本発明のP A徐放性粒状物において、タルクの配合量は通常0.5～50%（w/w）、好ましくは5～30%（w/w）であり、P Aについては所望量を適宜配合させればよい。

<発明の効果>

40 本発明の徐放性粒状物の製造法によれば、P Aの放出における徐放性効果に優れるだけでなく、外観、強度、安定性等にも優れ、徐放性錠剤として優れた品質を有する粒状物を簡便、且つ効率よく製造することができる。又、その他以下のような有用な性質を有する。

1)一般の徐放性コーティングに比べて、コーティング液を調整する必要がない上、コーティング時間が大幅に短縮でき、又、複雑な条件設定を必要とせず、しかも簡単な装置によって粒状物同士の凝集をおこすこともなく製造できるため、低コストで作業効率が極めて良好である。

2)本発明の徐放性粒状物の製造法は、溶媒を用いる必要がないため、安全面、衛生面、公害面、製剤中への残留等の危険性がなく、更にP Aの安定性も向上させることができるP Aの徐放性粒状物の製造法である。

3)本発明のP Aの徐放性粒状物の製造法は、そのまま顆粒剤としてもよく、又、適宜賦形剤、滑沢剤、崩壊剤等を加えて打錠すれば徐放錠とすることができる粒状物の製造法である。更に必要により滑沢剤を加えて硬カプセルに充填すればカプセル剤とすることもできる粒状物の製造法である。

4)本発明のP Aの徐放性粒状物の製造法は、タルクが素顆粒表面に均一に付着され、形成されるタルクと低融点物質からなる被膜の厚さを、タルクの使用量、転動時間等を変えることによりコントロールすることができる粒状物の製造法である。

次に実施例をあげて本発明を具体的に説明する。

実施例 1

流動層造粒機（グラットW S G-5型）に100メッシュ篩にて篩過したP A 3.75kg、球状ステアリン酸（20〜40メッシュ）1.25kgを入れ、90℃で加熱流動させながら造粒したのち、16及び40メッシュの篩にて整粒し、P A素顆粒を得た。次に自製のジャケット付き二重円錐型混合機に当該素顆粒1kgと、10μm以下のタルク0.1kg（素顆粒に対して10%）を入れ、75℃の温水をジャケット内に循環させながら回転させた。10分後循環水を冷水に切り替えてステアリン酸の融点以下の温度に冷却し、P Aの粒状物を得た。

実施例 2

実施例1で得られたP A素顆粒と10μm以下のタルクを該素顆粒に対し20%（w/w）用いて実施例1と同様に処理し、P Aの粒状物を得た。

実施例 3

実施例1で得られたP A素顆粒と10μm以下のタルクを該素顆粒に対し30%（w/w）用いて実施例1と同様に処理し、P Aの粒状物を得た。

実施例 4

実施例1で得られたP A素顆粒1kgと、10μm以下のタルク0.1kg及び10μm以下に微粉碎したオイドラギットL 100（Rohm Pharm社製）0.1kgを自製のジャケット付き二重円錐型混合機に入れ、実施例1と同様に操作して、P Aの粒状物を得た。

実施例 5

実施例1で得られたP A素顆粒1kg、10μm以下のタルク0.1kg及び10μm以下に微粉碎したオイドラギットR

S（Rohm Pharm社製）0.1kgを用いて実施例1と同様に処理し、P Aの粒状物を得た。

実施例 6

実施例3で得られたP Aの粒状物を2号硬カプセルに、1カプセル当たり200mgづつ充てんして硬カプセル剤を得た。

実施例 7

実施例3で得られたP Aの粒状物3kgにヒドロキシプロピルセルロース0.3kg、結晶セルロース0.2kg、ステアリン酸マグネシウム0.05kgを加え1錠300mgとなるように打錠して直径9.5mmの錠剤を得た。

試験例 1

実施例1、2及び3で得られた粒状物について溶出性を検討した。

測定は日局一般試験法第一法に決められた溶出試験器を用いpH6.5のリン酸バッファーにより6時間までの溶出試験を行った。一定時間ごとにサンプリングし、溶出したP Aの吸光度（波長278nm）を測定し溶出率を算出した。結果を図1に示した。

図1中、×印は実施例1で得られたP A素顆粒の溶出を、○印は実施例1で得られたP Aの粒状物の溶出を、◎印は実施例2で得られたP Aの粒状物の溶出を、●印は実施例3で得られたP Aの粒状物の溶出を、▲印は実施例4で得られたP Aの粒状物の溶出を、△印は実施例5で得られたP Aの粒状物の溶出をそれぞれ示す。尚、市販のP A錠の溶出はP A素顆粒と一致した。

図1に示すように本発明のP Aの粒状物はP A素顆粒に比べ優れた徐放効果を示した。

試験例 2

実施例4で得られたP Aの粒状物及び実施例3で得られたP Aの粒状物を3対7の割合で混合し、P Aの粒状物の混合組成物を得た。この混合組成物につき、市販のP A錠を対照として、健常男子5名にそれぞれP Aとして250mg投与し、24時間までの各時間におけるP Aの尿中排泄速度を求めた。この結果を図2に示した。

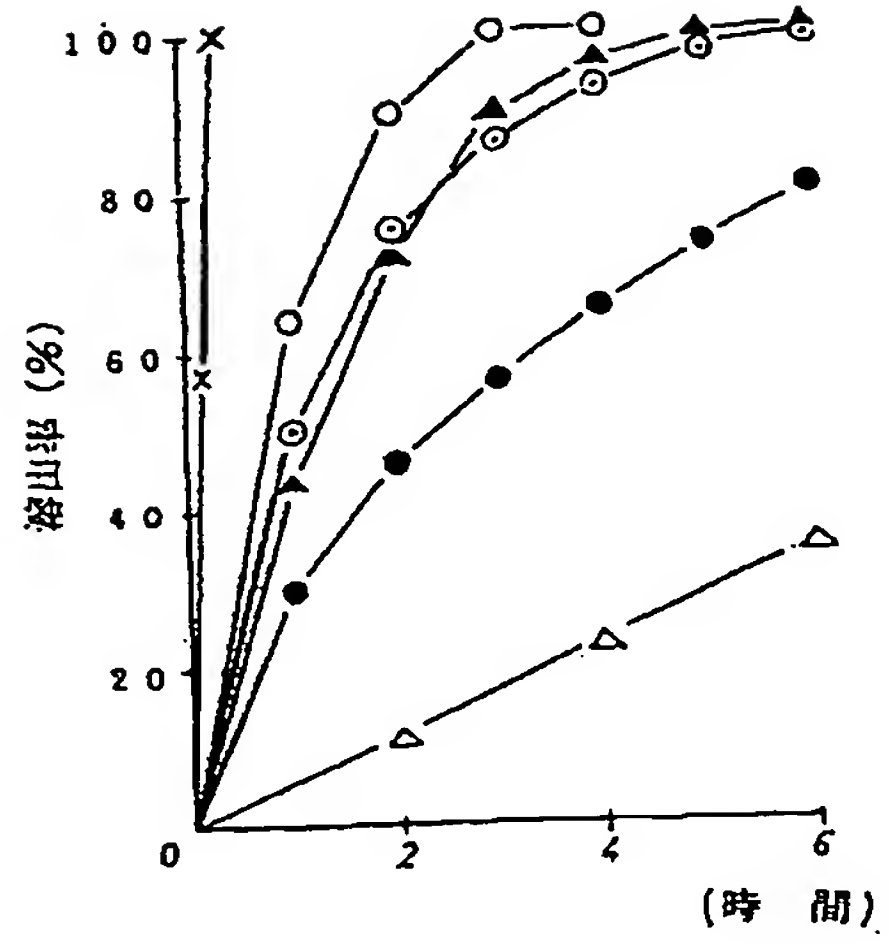
図2中、●印は市販P A錠の尿中排泄速度を、○印は上記混合組成物の尿中排泄速度を示す。

図2に示すように本発明のP Aの粒状物では市販P A錠に比べ尿中排泄が遅くなっており、本発明のP Aの粒状物が優れた徐放効果を有することは明かである。

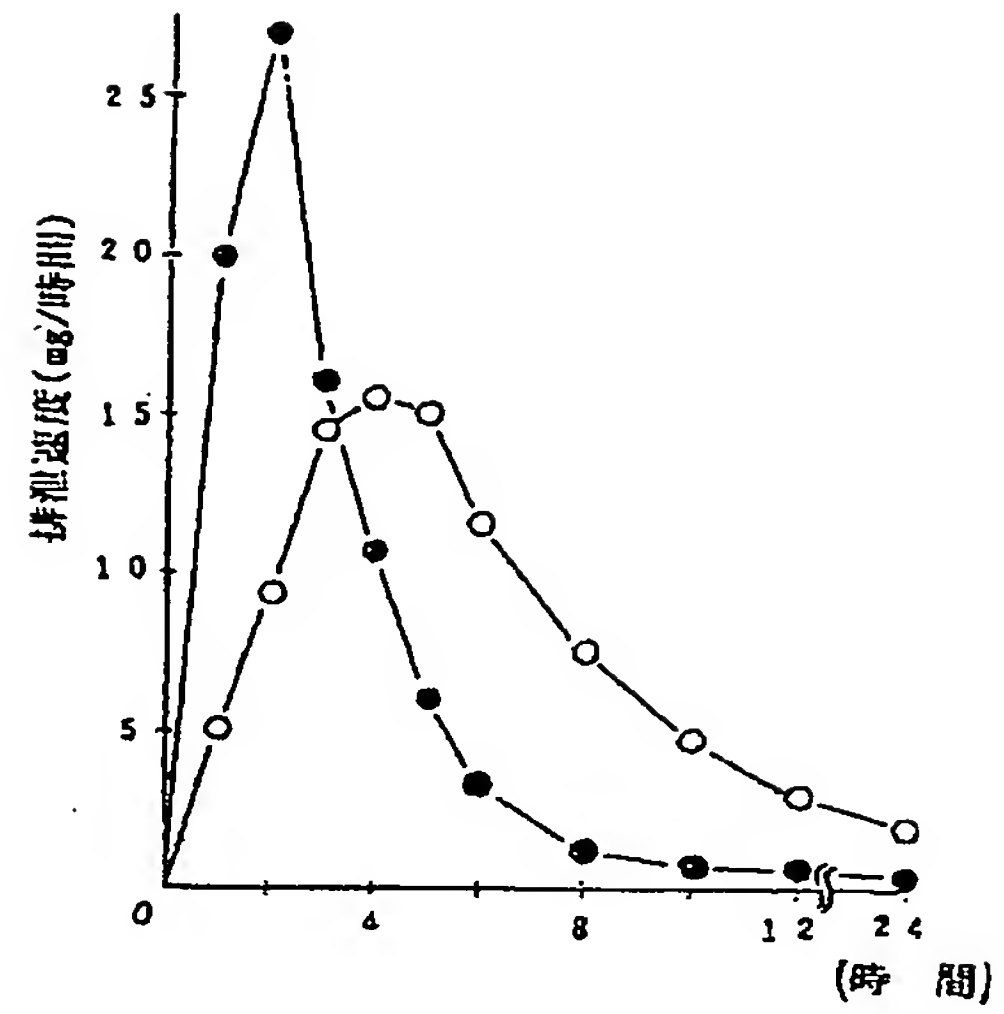
【図面の簡単な説明】

図1は試験例1における溶出試験の結果を、図2は試験例2における結果を示す。

【第1図】



【第2図】



Abstract of (3)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-181214

(43)Date of publication of application : 08.08.1987

(51)Int.Cl.

A61K 31/165
A61K 9/16
A61K 9/22
A61K 9/48
// C07C103/82

(21)Application number : 61-024534

(71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 06.02.1986

(72)Inventor : HARAMIISHI CHIKAO
HISHIDA JUN

(54) SUSTAINED RELEASE GRANULAR MATERIAL

(57)Abstract:

PURPOSE: A sustained release granular material, obtained by applying talc to a granular material of procainamide hydrochloride prepared by granulating a low-melting material as a nucleus and having improved sustained release effect as well as excellent external appearance, strength, stability, etc., without requiring careful dose control.

CONSTITUTION: A sustained release granular material of procainamide hydrochloride (PA) obtained by heating a mixture of PA powder, preferably having $\leq 1,000\mu$ particle diameter with a powdery or granular low-melting material (30W100° C, particularly 50W80° C melting point) while flowing, applying the mixture to the PA powder in a melting process of the low-melting material to give crude PA granule (normally 9W32 mesh size) and further applying talc in an amount of 0.05W0.7pts.wt. based on 1pts.wt. above-mentioned granule to the granule. In applying the talc, the addition of light silicic acid anhydride permits the control of elution of the PA. If an enteric coating base is added, the application of the talc becomes smoother to afford a denser coat.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(Partial translation)

(19) Japanese Patent Office (JP)

(12) PUBLICATION OF EXAMINED PATENT APPLICATION (B2)

(11) Kokoku (Examined Patent Application) No. 1994-47531

5 (24) (44) Date of Publication: June 22, 1994

(21) Patent Application No: 1986-24534

(65) Unexamined Patent Publication No: 1987-181214

(73) Applicant: 999999999 DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

10 TITLE: PROCESS FOR PREPARING SUSTAINED-RELEASE PARTICULATE

[Claim]

[Claim 1] A process for preparing a sustained-release
particulate of procainamide hydrochloride, comprising
15 granulating procainamide hydrochloride particles, which
have been granulated with a low-melting-point substance as
(a) nucleus, by adhering talc thereon while maintaining a
temperature higher than the melting point of the low-
melting-point substance.

20

<Constitution of The Invention>

The present invention relates to a process for
preparing a sustained-release particulate of procainamide
hydrochloride, comprising granulating procainamide
25 hydrochloride particles, which have been granulated with a

low-melting-point substance as (a) nucleus, by adhering talc thereon while maintaining a temperature higher than the melting point of the low-melting-point substance.

In the invention, a PA particulate granulated
5 with a powdery granular low-melting-point substance
nucleus (hereinafter referred to as "PA granule") means
one prepared by a process disclosed in Unexamined Japanese
Patent Publication No. 1983-214333 (hereinafter referred
to as "the cited reference"). More specifically, a PA
10 granule herein refers to one prepared by flow-heating a
mixture of PA powders of preferably sized smaller than 100
 μm together with the powdery granular low-melting-point
substance, and adhering the PA powders to the low-melting-
point substance while the low-melting-point substance
15 melts. Generally, PA particulates used are those passing
through a 9- to 32-mesh screen. Further, the PA granules
are preferably spherical so that a film is efficiently
coated thereon. The granulation process disclosed in the
cited reference is capable of preparing a spherical PA
20 granule if the low-melting-point substance nucleus is
formed spherically beforehand.

Low-melting-point substances may be any having
a melting point of 30 to 100 °C, and preferably 50 to 80
°C. Examples are paraffin, micro crystalline wax, ceresin,
25 and like hydrocarbons; hydrogenated oil, Japan wax, cacao

seed oil, and like oils and fats; myristic acid, palmitic acid, stearic acid, and like fatty acids; cetanol, stearyl alcohol, and like higher alcohols; Macrogol 6000, Macrogol 4000, batyl alcohol, and like polyhydric alcohols;

5 carnauba wax, beeswax, and like waxes; hexadecyl palmitate, octadecyl stearate, and like esters; sorbitan monostearate, glycerol monostearate, acetylate glycerol monostearate, Pluronic F-68, and like surfactants; mixtures thereof; etc. Further, substances with relatively high melting points

10 can be used as low-melting-point substances when two or more of these are mixed, because apparent lowering of their melting points is thereby caused and lowered melting points of 30 to 100 °C result.

Preferable low-melting-point substances for use

15 are those sized to pass through a 20 to 40 mesh, and are generally contained in a proportion of 5 to 50 % (w/w), and preferably 20 to 40 % (w/w) in the PA particulate of the invention.

The PA particulate of the invention is prepared in

20 the following manner. The PA granules and talc are loaded into a rotation mixer or sugar coating pan, and revolved at a maintained temperature higher than the melting point of the low-melting-point substance used to adhere talc to the PA granules while the low-melting-point substance

25 melts, after which the resultant is cooled to obtain the

desired sustained-release PA particulate. The revolving rate is 30 to 40 R.P.M., and the revolving time is usually 10 to 20 minutes. Talc is preferably used in a proportion of 0.05 to 0.7 weight parts per weight part of PA granules,
5 and its size is generally not greater than 20 μ m.

Sustained-release particulates capable of controlling the melting (rate) of PA can be prepared, if light anhydrous silicic acid is added before heating and revolving while talc is being adhered to the PA granules.
10 Further, talc will be even more smoothly adhered and the film coated on the sustained-release particulates will be even more dense when a methacrylic acid-acrylic acid copolymer, carboxymethylethyl cellulose, and like enteric coating bases; ethylcellulose, an ethyl methacrylate-ethyl
15 methacrylate trimethylammonium chloride copolymer, and like water-insoluble high polymers; etc. are added before heating and revolving. Light anhydrous silicic acid is usually used in a proportion of 0.005 to 0.03 weight parts per weight part of PA granules. Enteric coating bases and
20 water-insoluble high polymers are usually used in a proportion of 0.1 to 0.2 weight parts per weight part of PA granules. Such additives may be added as a mixture, and the size thereof is generally not greater than 20 μ m.

In the thus obtained PA sustained-release
25 particulate, talc is usually contained in a proportion of

-5-

0.5 to 50 % (w/w), and preferably 5 to 30 % (w/w), and PA is contained in a desired amount as necessary.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.